

JA 0103317

JUN 1983

JA-1983-06

83-720296/30 NITTO ELECTRIC IND KK 12-12-81-JP-200391 [20.06.83] A61k-09/70	A96 B07 "JS 8103-317-A	NIT 12.12.81 "JS 8103-317-A	A[10-E, 10-E21, 12-S, 12-VI]B[4-C35, 11-C4, 12-A3]	3 4 2 3
Hydrosol prepn. for drug admin. through skin - obtid. by neutralising acidic copolymer with ammonia, adding water to form hydrosol, mixing with drug and evaporating ammonia			methacrylic acid, crotonic acid, itaconic acid, maleic acid, fumaric acid, styrenesulphonic acid, allylsulphonic acid, sulphopropyl acrylate, 2-acryloyloxyxymethylene-2-sulphonic acid and 2-acrylamide-2-methylpropanesulphonic acid.	
C83-070556	Hydrosol prepn. comprises (1) a drug layer and (2) a carrier for (1), the drug layer being obtid. by neutralising a copolymer of (a) an unsatd. monomer (0.5-15 w/v %) having an acidic grp and (b) an unsatd. monomer (99.5-85 w/v %) copolymerisable with (a), with ammonia in the presence or absence of a small amt. of a solvent, adding water to the neutralised mixt. so that phase inversion takes place to give a hydrosol, mixing the hydrosol with a drug and opt. an agent for promoting absorption from skin, and drying the mixt. under such conditions that ammonia is evapd.		Examples of the copolymerisable monomer (b) are alkyl acrylate and alkyl methacrylate. The copolymer of (a) and (b) pref. has a mol. wt. of 10 ⁴ -10 ⁵ .	
ADVANTAGE	The hydrosol prepn. is water-proof and resistant to sweat, as a result of which adhesiveness is good. Also, it has low toxicity and no irritation to skin.		The neutralisation of the copolymer is effected at 40-95°C with ammonia or aq. ammonia.	
DETAILS	Examples of the unsatd. monomer (a) are acrylic acid,		Addn. of water to the neutralised copolymer brings about phase inversion to give a hydrosol which is an oil-in-water dispersion.	
			Suitable drugs as active ingredient in the present prepn. for external use can be corticosteroids (e.g. hydrocortisone, analgesic and antinflammatory agents (e.g. acetaminophen), hypnotics (e.g. phenothiazine), tranquilisers (e.g. benzodiazepine), hypotensive agents (e.g. kalikrein), diuretics (e.g. hydrothiazide), antibiotics (e.g. penicillin), anaesthetics (e.g. lidocaine), bactericides (e.g. nitrofurazone), antifungal agents (e.g. penamycin), vitamins (e.g. folic acid).	

vitamin A), anti-convulsants (e.g. nitrazepam), vasodilators (e.g. nitroglycerine), antihistamines (e.g. diphenhydramine hydrochloride).

The agent for promoting absorption from the skin may be e.g. dimethyl sulphoxide, dodecyl sulphoxide, diethyl acetamide, urea, squalene, vaseline or liquid paraffin.

The drug layer is applied to a carrier (e.g. polyolefin, polyester, polyurethane, polyvinyl alcohol, polyamide or unwoven fabric). The compsn. is then dried at 100-120°C for 5-10 min. so that remaining ammonia used in the neutralisation is removed. (7ppW33DwgNo9/0).

J58103317

⑩ 日本国特許庁 (JP)

特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭58-103317

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 9/70

識別記号

序内整理番号
7057-4C

登録公開 昭和58年(1983)6月20日

発明の数 1
審査請求、有

(全 7 頁)

⑬ ヒドロゾル製剤

⑭ 特 願 昭56-200391

⑮ 出 願 昭56(1981)12月12日

⑯ 発 明 者 伊藤祐輔

茨木市下院積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑰ 発 明 者 吉川利之

茨木市下院積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑭ 発 明 者 大塚三郎

茨木市下院積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑮ 発 明 者 吉川信治

茨木市下院積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑯ 出 願 人 日東電気工業株式会社

茨木市下院積1丁目1番2号
東電気工業株式会社

⑰ 代 理 人 弁理士 井宣元邦夫

明細書

1. 本明の名称

ヒドロゾル製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 非活性基を有する不飽和單量体0.5~1.5質量とこれと共重合可能な他の不飽和單量体99.5~85质量とからなる共重合体を樹脂剤ないし少量の溶剤の存在下でアンモニアにより中和し水を加えて緩和させてなるヒドロゾルに濾過とすれば經度緩衝剤と共に混入された組成物を上記アンモニアが痕跡となる条件下生垣花絶して得られる薬剤と、この層を担持する担持体とを含んでなるヒドロゾル製剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は身体面に貼り付けて活動を発揮させるいわゆる外用剤としてのヒドロゾル製剤に関する。

従来、この他の外用剤としては、油溶性のものでハッカガム膏、消炎プラスー、ステロイドテ

知られている。ここで、ハッカガム膏はニトリルゴムとロジン樹脂とからなる系に樹脂を混入してなる固形状物を担持体上にカレンダー施工することにより、消炎プラスーはステレン-イソブレソース-テレンブコフク共重合体とロジン樹脂とからなる系に樹脂を混入してなる固形状物を担持体上にホウタルメルト施工することにより、ステロイドプラスはアクリル系共重合体に樹脂を混入してなる有機溶剂溶液あるいはエマルジョンを担持体上にリバース施工することにより、パワフル剤はボリビニルアルコールやボリアクリル酸ソーダなどにカオリンを加えた系に樹脂を混入してなるペースト状物を担持体上にナイフ施工することにより、身体面に貼り付ける外用剤として取り扱われる。

これらの外用剤のうち、ハッカガム膏および用炎プラスーは、外用剤形成過程で蒸氣が熱されを受けて分解しないし揮散するおそれがあるほか、透湿性に劣るために皮膚に対する刺激性が問題となることが多い。また、パワフル剤は上記欠点は

り、身体面への接着性が極めて低くやさしい問題があつた。これに対し、アクリル系共聚合体を基質としたステロイドテープは、上述の如き問題がなく、利用価値の高い外用剤として注目されている。ところが、このテープの場合は以下の如き解決すべき問題がなお残されていた。

たとえば、テープ形成時の薬剤混入組成物を有する病院内服したまでは、作業者への我入性、環境汚染による公害、火災の危険性および溶剤吸収率への設備投資の増大などの問題が生じるほか、テープ中に含まれる医薬溶剤による皮膚刺激性ないし毒性の問題を引き起こす心配があつた。また、テープ形成時の薬剤混入組成物をエマルジョン系としたまでは、一般にアクリル系共聚合体はエマルジョン化させて得たエマルジョンに薬剤を混入するという手段がとられるため、担当係員上に発生される薬剤混入に配合時に用いた比較的多量の乳化剤(界面活性剤)が混入し、これが耐水性ないし耐汗性を低下させる原因となつて、とくに夏場において身体面への接着持続性が欠如

でアソニニアによって中和するとともに水を加えてヒドロゾル化し、これに薬剤を混入させるようしているから、従来の如き有機溶剤の大容量による公害、火災などの問題を回避できるとともに、上記ヒドロゾル化に当たつて乳化剤を使用する必要がないためこの乳化剤および有機溶剤に起因した皮膚刺激性ないし毒性の問題を生じることかない。

また、上記の薬剤混入ヒドロゾルは懸濁体などに帯布乾燥するに当たつて水分を揮散除去できる程度の比較的低温の熱エネルギーを受けるだけであるため、外用剤とする過程でヒドロゾル中の薬剤が分解しないと揮散するおそれは全くない。しかも、上記後者乾燥時にヒドロゾル化のために用いたアソニニアは簡便に揮散してヒドロゾル化前の油溶性の共聚合体が再生成されるため、またこのようなにして形成される薬剤膜中には前述の如く乳化剤が一切含まれてこないため、耐水性ないし耐汗性に非常にすぐれたものとなり、夏場において身体面への接着持続性が欠如してくるといった問題

するという問題があつた。しかしながら、上記の乳化剤は、一般に活性の高いものがほとんどで、つまり局方、食然、硅藻基用のものはエマルジョン飲用の乳化剤としてはほとんど效力を示さないため、それを効力にすぐれる活性の高い乳化剤を使用することにより皮膚刺激性ないし活性の問題を引きおこす結果となつていた。

この発明は、上述の如き問題を回避した新規かつ有用な外用剤を提供せんとするもので、その要旨とするとところは、活性蒸を有する不飽和單體体 $0.5\sim1.5$ 質量%とこれと共に可逆可能他の不飽和単體体 $9.5\sim85$ 質量%とからなる共聚合体を無溶剤ないし少量の溶剤の存在下でアンモニアにより中和し水を加えて縮合させてなるヒドロゾルに薬剤と塗すれば經皮吸収剤が得られされた組成物を上記アンモニアで煮沸する条件下で帯布乾燥して得られる薬剤膜と、この膜を担持する懸濁体とを含んでなるヒドロゾル剤剤にある。

すなはち、この特徴においては、特定の共聚合体を有機溶剤を全くもしくはほとんど使用しない

はおかならない。さらに、上記剤剤は適度な透湿性を保有しており、これに絶縁した身体面への刺激性の問題を引きおこす心配もない。

このように、この発明のヒドロゾル剤剤は、従来の外用剤とは異なり、耐水性ないし耐汗性、透湿性、皮膚刺激性ないし活性、炎の深部からの充分に満足できるものであり、すべての評価項目においてバランスのとれた実用価値の高い外用剤を提供することができる。

この発明においては、まず、薬剤を混入させるためのヒドロゾルを調製する。このヒドロゾルとは、共聚合体粒子が平均粒径 $0.1\sim0.1\text{mm}$ の範囲で水中に安定に分散された分散液を意味する。かかるヒドロゾルの調製に用いられる共聚合体は、活性蒸を有する不飽和單體体 $0.5\sim1.5$ 質量%とこれと共に可逆可能他の不飽和單體体 $9.5\sim85$ 質量%とからなるものであり、一般に、バルク法にて合成される。

この合成に当たつて、バルク混合せにくく单

複合組成の場合あるいは粘度調節を容易にするためなどの目的で、必要に応じて20重量部以下の少量の有機溶剤を使用しても差し支えない。上記成分としては、一般的の有機溶剤を適量使用できるが、好ましくはメタノール、エタノール、ジープロパンール、イソプロピルアルコール、ジープタノール、メタ-ブチノールなどのアルコール系親水性溶媒か、あるいは水酸基、カルボキシル基、アミノ基などの親水基を有するオリゴマーないしプレポリマーの使用が望ましい。

單体成分中とくに重要な親性基を有する不飽和単体としては、たとえばアクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、イタコイン酸、マレイン酸、フマル酸などの親性基としてカルボキシル基を有する不飽和カルボン酸、ステレンスルホン酸、アリルスルホン酸、スルホプロピルアクリレート、2-アクリロイルオキシナフタレン-2-スルホン酸、2-メタクリロイルオキシナフタレン-2-スルホン酸、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、2-アクリロイルオキシベ

結果が得られる。この場合、親性基を有する不飽和単体の使用量を多くし、一般に50重量部以上としたときにはアシモニアの中和によって水溶性の共重合体を得ることができ、これに薬剤を混入して表面活性剤により所定の表面活性剤を形成できる。ところが、親性基を有する不飽和単体を上述の如き多量にすると、得られる表面活性剤の表面活性が若干しく弱くなれる。耐水性や耐汗性の如でも結果が得られなくなる。

この発明では、上記の問題を克服し、共重合体中の親性基を有する不飽和単体の使用量を可及的に少なくて皮膚接着性や耐水性ないし耐汗性の保持を図るために、アシモニアによって水溶化する代りにヒドロゾル化することをひとつ特徴としたものである。すなわち、ヒドロゾル化の場合、共重合体粒子が水中に安定に分散できる程度の親水性を付与できればよいため、共重合体中に占める親性基を有する不飽和単体の使用量は、水溶化の場合に較べて非常に少量で足りるという

シゼンスルホン酸などの酸性基としてスルホン基を有する不饱和スルホン酸などを挙げることができる。またその他の酸性基を有するものであつてもよく、これらの1種もしくは2種以上を併用する。

上記の不飽和單体は併用される共重合可能な他の不飽和單体としては、共重合体に粘着性を付与しうるものであればよく、各種のエチレン性不飽和單体のなかから任意に選択することができる。一般には、アクリル酸アルキルエスチルないしメタクリル酸アルキルエスチルが好適であり、これらと併用してまた場合により以昂抜でビニルエーテル、ビニルエスチル、アクリロニトリル、アクリルアミド、ヒドロキシアルキルアクリレート、ステレン、塩化ビニル、エチレン、分子内にアミノ基の如き官能基を有するエチレン性不飽和單体などを各様使用することができる。

上記共重合可能な不飽和單体はその親水性が大となるほど、たとえば(メタ)アクリル酸アルキルエスチルではアルキル基の炭素数が多くなるほど、通常5以上となるほど表面活性性の面で好

このように、この発明において、親性基を有する不飽和単体とこれと共重合可能な他の不飽和単体との併用割合を、前者0.5~1.5重量部、後者9.95~8.5重量部とし、前者の使用量を比較的少なくしているのは、前記理由によづるものである。なお前者が0.5重量部と過度といふヒドロゾル化は困難となり、また1.5重量部より多くなるとヒドロゾル化できざらに水溶化できたとしても皮膚接着性や耐水性ないし耐汗性を保たなくなる。もちろん、上記範囲において、各不飽和単体の種類、とくに共重合可能な不飽和単体の親水性に応じて最適の使用量を設定すべきであり、一般には上記親水性が大となるほど親性基を有する不飽和単体の使用量を多くするようすればよい。

無溶剤ないし少量の溶剤を用いた共重合体の合成は、従来公知の方法により、上記の各單体を反応器に仕込んで堅密密閉し、有機過酸化物やアルカリ化合物の如き適宜の重合開始剤を使用し、また

加熱融合させればよい。このとき、所望により、反応器中に手め祐君付与剤、軟化剤、可塑剤、充填剤、熱料剤などの添加剤を融和しておいてもよい。これらの添加剤は、共重合体の合成時に添加することもできる。

上記方法で合成される共重合体はその重量平均分子量が $10^4 \sim 10^6$ の範囲に設定されていることが望ましい。この理由はつぎのとおりであり、 10^4 以下の場合は、凝集を形成したときの物性、たとえば凝聚力や物理的強度などに劣り、また 10^6 を越えるようでは高粘度となってその後のアンモニア処理に至障をきたし、ヒドロゾルを生成しにくくなるからである。

この発明においては、必要に応じて上述の如き分子量を有する共重合体をバルク重合法以外の手段、たとえば信液混合法、バルク混合法、乳化重合法などの他の公知の重合法にて合成することもできる。これら他の方法を採用するときは、一般に重合時に用いた有機溶剤、水などは重合時にほとんどしくは完全に除去され、またこの除去時

かくして得られる分散体は、分散粒子である共重合体の平均粒径が $0.01 \sim 0.1 \mu\text{m}$ とされ、この共重合体粒子が水中に均一につか安定に分散されたヒドロゾルであり、これに原液と要すれば絶対濃度基準とを添付し混合して医薬品として供給する。上記の加熱融合に当たって必要なら乳化剤を用いることもできるが、その後はごく少量に止めるべきである。

薬剤としては、これ單独あるいは絶対濃度基準の助けをともなって、治療有効濃度にまで絶対濃度基準される薬効成分であればとくに別説ではなく、たとえば次の如きものが列挙される。

イ) コルチコステロイド類：例えばハイドロコーテゾン、ブレニゾロン、ブリタゾン、ベクタメタゾンプロピオナート、フルメタゾン、ペタメタゾン、プロピオノ酸ベクタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシロロン、トリアムシロロンセトニド、フルオシロロン、フルオシロロンセトニド、フルオシロロンセトニドアセテート、プロピオノ酸クロベタゾールなど。

に、乳化魚合せないしバル重合時に用いた乳化剤(界面活性剤)も同時に洗浄除去される。

つぎに、上記各方法で得られた所定の分子量を有し融合によって少量の有機溶剤を含むことがある共重合体中に、後述下、アンモニアまたはアンモニア水を加えて中和処理する。このときの処理温度は共重合体の種類、性状に応じて一定温度以下に保たれるが、一般には $4 \sim 95^\circ\text{C}$ である。中和処理に用いるアンモニアは、通常共重合体のカルボキシル基やスルホン基の如き活性基に対して約 $1/50 \sim 2$ 当量の割合で使用すればよい。

このように中和処理したのち、さらに操作を続けてよく混合しながら、水を徐々に加えていくと、一定時間ごとにいわゆる紙相現象がおこり水が逆張りとなりこのなかに共重合体粒子が分散されたW型の分散体が生成する。この分散体生成とともに必要な量の水を徐々に添加し、分散体の粘度と圆形分離度を調整する。この粘度は一般に 25°C で $30 \sim 1000$ ポイズであり、また圆形分離度は通常 $10 \sim 60$ 重量%である。

ロ) 肌膚消炎剤：例えはアセトアミノフェン、メフェナミ酸、フルフェナミ酸、インドミタシン、ジクロフニナツカ、アルクロフニナツカ、オキシフェンソブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルブロロフェン、サリチル酸、ビーストール、カンファー及びそれらの配合初など。

ハ) 服液調製剤：例えはフェノノバルビタール、アセパルビタール、シクロバルビタールなどのバルビタール類。

ニ) 精神安定剤：例えはフルフェナゾン、オキシダゾン、ベンゾジアゼピン類(例ジアゼパム、ロラゼパム、フルニトセバム)、クロルプロマジンなど。

ホ) 抗高血圧剤：例えはタロジン、カリクリンなど。

ヘ) 降压利尿剤：例えはハイドロサイアザイド、ベンドロフルメサイアザイドなど。

ト) 抗生物質：例えはターコクタム系抗生物質(ペニシリン類、セフアロスピロリン類)、オキシトライサイクリン、硫酸ラフロマイシン、エリ

スロフイシン、クロラムフェニコールなど、
チ) 麻酔剤: 例えばドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチルなど。

リ) 抗菌性物質: 例えばニトロフラゾン、ナイスクチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど、

ス) 抗真菌物質: 例えばベンタマイシン、アムホテリシンB、ビロールニトリシン、クロトリマゾールなど、

ル) ビタミン類: 例えばビタミンA、エルゴカルシフィロール、コレカルシフィロール、オクトキサミン、リボフラビン酸誘導エチルなど、

オ) 抗てんかん薬: 例えばニトラゼパム、メバロバメートなど、

ワ) 冠血管拡張剤: 例えばニトログリセリン、ニフェジピン、ジペリダモール、イソフルバイトジナイトレート、エリスリトーステトラニトレイト、ベンタエリトーステトラニトレイトなど、

カ) 抗ヒスタミン剤: 例えば塩酸ジフェニヒドリミン、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダ

ゾールなど。

これらの薬剤は必須に応じて2種以上併用することができる。

経皮吸収助剤としては、直接的に経皮吸収を増大させるものと、間接的に経皮吸収を増大させるものとに大別でき。前者ではたとえば角質(皮膚)の保水性機能、角質の修復または硬化促進機能、角質のめね性向上機能、毛孔開閉機能を有するものなどがあり、これらの複数機能はひとつの物質から得られることが多い。また、後者では、薬剤の拡散を大とする物質、薬剤の溶解性を向上させる物質などが挙げられる。

経皮吸収を直接的に増大させるものとしては、たとえばジメチルスルホキサイド、ドデシルスルホキサイド、メチルオクタデシルスルホキサイド、ジメチルデシルスルホキサイド、セタ又はジエチルアセタミド、N-ヒドロキシエチルラクタミド、ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルドコミド、ジメチルホルムアミド、トルイル酸ジエチルアミド、チトライヒドロフルフラリアルコール、チ

トラヒドロフラン、ソルビトール、ドデシルピロリドン、メチルピロリドン、尿素、アジピン酸ジエチル、スクアレン、スクラン、アセチル化ラノリン、セチルラクタート、ジオクチルセバケート、エトキシ化ステアリルアルコール、ラノリシン、ラノリジンアルコール、高級脂肪酸アルコール、セリウム酸、洗浄バラフィン、ワセリン、アミノ酸、蛋白分解酵素、ニコチン酸メチル、オーメントール、カンファー、サロコール、硫酸ラウリルソーダ、ラウリル酸ソーダ、ステアリンゲリセリヌステアレート、高級脂肪酸トリグリセリド、ボリオキシアルキレンジリコール、脂肪酸モノ(又はジ)エタノールアミド、エチレンジリコールセノエチルエーテル、ボリオキシプロピレングリカルキルエーテル、高級アルキルスルホンなどがある。経皮吸収を間接的に増大させるものとしては、たとえば洗浄バラフィン、ワセリン、ラノリシン、オリーブ油、グリセリン、ベンジルアルコール、ブチルベンゾエート、ミリスチン酸イソプロピル、

プロピレンジリコール、(ポリ)エチレングリコールなど、その他のアルコールや界面活性剤類をして低分子量(数平均分子量=30,000以下)ボリアクリレート、ボリメタクリレート、ボリビニルエーテルなどのオリゴマーなどがあげられる。

この発明においては、上記の組成物を直接担持体上に笠布乾燥して薬剤層を形成するか、あるいは一旦剥離紙上に笠布乾燥して薬剤層を形成しこれを担持体に接着一体化することにより、外用剤としてのヒドロゾル製剤とする。

上記の笠布乾燥に当たり、組成物中に共聚合体の塩として存在するアンモニアを揮散除去するが、この条件は一般に100-120°Cで5~10分程度で充分である。アンモニアが除去された共聚合体は親水性となり、これが耐水性ないし耐汗性向上の一因ともなる。

担持体としては、身体面に適用したときに滑るしい違和感を感じさせない程度の柔軟性を有するものであればとくに制限はない。具体的には、ボ

リビニアルアルコール、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミドの如き各種のプラスチックフィルムないしシートあるいはこれらに金属蒸着膜を複合したもの、ゴムおよび/または樹脂製の発泡シートないしフィルム、不織布、織布、紙、箔など、またはこれらの複合物が挙げられる。

このようにして得られるこの発明のヒドロゾル製剤は、耐水性ないし耐汗性にすぐれているため接着強度が良好で、また薬剤の分解がないし持效が少ないため初期の効果にすぐれているとともに、その持続性も良好であり、さらに良好な透湿性を具備するほか皮膚刺激性ないし毒性の心配がないなど、従来の外用剤に較べて施設にすぐれた性能を有している。

以下に、この発明の実験例を記載する。なお、以下において単数および複数はあるそれぞれ重量部および量を意味するものとする。

実験例1

アクリル酸	70	g
メタクリル酸メチル	30	g

ヒドロゾル粘着剤の圓形分100部に対して、ジメチルスルホキサイド5部およびイソジルビツドジケイトレート5部を配合し、厚さ80μmのポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが50μmとなるように空気乾燥し、この乾燥時にアンモニアを揮散除去して、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

実験例2

アクリル酸ヨークチル	65	g
メタクリル酸メチル	35	g
アクリル酸	2	g
アゾビスイソブチロニトリル	0.1	g

上記組成で実験例1と同様の操作にて共合反応を行ない、重量平均分子量 6.3×10^5 (GPCによる)の共合体を合成した。この共合体をこれに含まれるカルボキシル基に対して1当量のアンモニア水溶液(2.5%)を用いて中和処理し、そのごとに空気乾燥しながら共合体100部に対して300部の水を徐々に滴下した。150部の水を滴下した時点で透湿相が水となる乾燥現象が

アクリル酸 10 g
アゾビスイソブチロニトリル 0.1 g
上記組成のうちモノマー混合物100部を100部の4つロフラスコに仕込み、搅拌しながら40°Cで40分間空氣搅拌した。その後、アゾビスイソブチロニトリル0.1 gを添加し、完全に溶解してから80°Cに昇温した。ついで、既りのモノマー混合物を、底下ロートから2時間攪拌して滴下し、80°Cで4時間反応させ、重量平均分子量 6.0×10^5 (GPCによる)の共合体を合成した。

つぎに、この共合体のカルボキシル基に対して1/2当量のアンモニア水溶液(2.5%)を加えて、80±3°Cの温度下で中和処理。そのごとに搅拌しながら共合体100部に対して200部の水を約2時間搅拌して徐々に滴下した。140部の水を滴下した時点で透湿相が水となる乾燥現象が生じた。

このようにして得られたヒドロゾルは、その粘度(25°C)が270ボイズ、圓形分濃度が3.6%で、平均粒子径が0.05μmであった。このヒドロゾル粘着剤の圓形分100部に対して、エタノール2部を加え、さらにもクロニジンが2.0%となるように配合し、これをシリコーン処理剤離紙に塗布し乾燥することにより、水を揮散させると同時に脱アンモニアし、そのごとに100μm厚のナイロン不織布に接着することにより、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

実験例3

アクリル酸2エチルヘキシル 50 g
アクリル酸ペル 10 g
アクリル酸エチル 50 g
メタクリル酸 10 g
アゾビスイソブチロニトリル 0.15 g
上記の原料組成で、実験例1と同様の操作にて共合反応を行ない、重量平均分子量 6.3×10^5 (GPCによる)の共合体を合成した。この共合

1/10質量のアンモニア水溶液(2.5%)を用いて中和処理し、その後、さらに搅拌しながら共重合体100部に対して150部の水を徐々に滴下した。80部の水を滴下した時点で、逆流相が水となる転相現象が生じた。

得られたヒドロゾルの粘度(25°C)は37.0ポイズ、固形分濃度は4.4%で、平均粒子径は0.03mmであった。このヒドロゾル粘着剤にその固形分100部に対して10部のジメチルアセタミドと100部/kgとなる割合のロラゼバムとを配合し、これを厚さ6μmのポリエチルフィルムの表面に乾燥させた時の厚みが4.0μmとなるように中和処理し、乾燥時に水とともにアンモニアを揮散除去して、この透明のヒドロゾル製薬を得た。

上記の実施例1~3のヒドロゾル製薬につき、各項の性能を調べた結果は、つぎの表に示されるところであった。なお、各実施例1~3において、△とはこの発明のヒドロゾル製薬の結果を、×とは各実施例のモノマー混合物を界面活性剤を用いて乳化処合させてなるポリマー-エマルジョンに実

施例と同様の薬剤および被吸収剤を同量加え、これを用いて実施例と同様にして得た外用剤の結果を、また△とは各実施例のモノマー混合物を酢酸エチルを用いて溶媒組合させてなるポリマー-エマルジョンに実施例と同様の薬剤および被吸収剤を同量加え、これを用いて実施例と同様にして得た外用剤の結果を、それぞれ示したものである。

	(回)	耐1) 水 溶 解 性 性 能 性	耐2) 汗 接 触 性 性 能 性	耐3) 脂 肪 性 能 性 能 性	薬剤の安定性5) (%)	
					40°C×6ヶ月	40°C×6ヶ月
実 施 例 1	A 100以上	○	なし	なし	92	85
	B 12	×	なし	漂白	90	71
	C 100以上	○	あり	なし	83	78
実 施 例 2	A 100以上	○	なし	なし	99	92
	B 21	×	なし	かす	98	73
	C 100以上	○	あり	なし	93	87
実 施 例 3	A 100以上	○	なし	なし	97	92
	B 19	×	なし	漂化	94	70
	C 100以上	○	あり	なし	91	83

(E1) 手のひらに1cm×3cmの試験片を貼り、40°Cの蒸水中で体温運動を行なって刺激するまでの延伸回数を調べた。

2) 斜面冷房のない手袋む状態下で、上記1)と同じくして試験片を身体面の適当箇所に貼り付け、24時間以上接着できるかどうかを調べた。○は接着可能、×は接着不良を意味する。

3) 薬剤(酢酸エチル)が外用剤中に残存しているかどうか、および溶剤による公害、火災の危険性があるかどうかを定性的に判定した。

4) 界面活性剤によって皮膚刺激の問題が生じるかどうかを調べた。

5) 薬剤の配合量を100%として、乾燥直後と40°C×6ヶ月放置後の薬剤含量を調べた。上記の表から明らかなように、この発明のヒドロゾル製剤によれば、従来のエマルジョン型粘着剤や溶剤型粘着剤を用いた外用剤などによっては到達得られない、すべての評価項目において非常

のであることがわかる。」

特許出願人 日東電気工業株式会社

代理人 岸理士 岸 信 元 沢 井 伸

